

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2002-226457
(P2002-226457A)

(43) 公開日 平成14年8月14日 (2002.8.14)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	特許出願 (参考)
C 0 7 C 323/58		C 0 7 C 323/58	4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	Z 4 C 0 8 3
	1/305		4 C 2 0 6
A 6 1 K 7/00		A 6 1 K 7/00	C 4 H 0 0 6
	7/42		
		7/42	

審査請求 未請求 請求項の数19 O L (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-27367 (P2001-27367)	(71) 出願人	000000066 味の素株式会社 東京都中央区京橋 1 丁目15番 1 号
(22) 出願日	平成13年2月2日 (2001.2.2)	(72) 発明者	中野 敬 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社アミノサイエンス研究所内
		(72) 発明者	北澤 学 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社アミノサイエンス研究所内
		(74) 代理人	100080229 弁理士 石田 謙昌 (外 1 名)

最終頁に続く

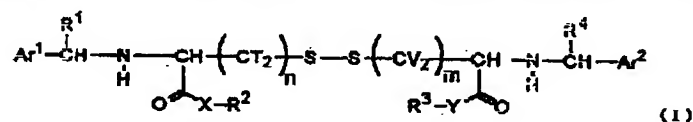
(54) 【発明の名称】 新規シスチン誘導体及び炎症因子活性化抑制剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】炎症性タンパク質の発現及びこれに関わる遺伝子転写調節因子活性化を抑制する炎症因子活性化抑制

剤、及びその用途の提供。

【解決手段】一般式 I のシスチン誘導体及びこのシスチン誘導体を有効成分とする炎症因子活性化抑制剤。

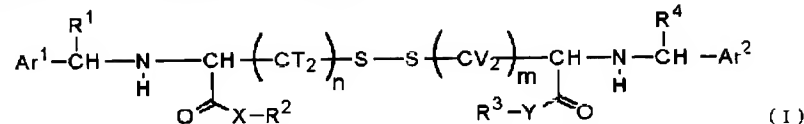


[n及びmは0～5の整数、Ar¹及びAr²は2-ヒドロキシアリール基又は複素環含有基、2-ヒドロキシアリール基及び複素環含有基は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基等で置換されたC1～C4のアルキル基、C1～C6のアルコキシ基、C1～C6のヒドロキシ

ルキル基、等、R¹及びR⁴はH、C1～C6のアルキル基、及びフェニル基。X及びYはO又はNH。R²及びR³はH、C1～C20のアルキル基、C7～C16のアラルキル基等。T及びVはH、C1～C6のアルキル基。]

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式（I）で示されることを特徴と



上記式中、n及びmは、それぞれ独立して0～5の整数を、Ar¹及びAr²は、それぞれ独立して2-ヒドロキシアリール基又は複素環含有基を、それぞれ表す；当該複素環含有基を構成する複素環は合計3～14個の環原子を含み、複素環は酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される環異種原子を合計1～4個含み、複素環は飽和、部分飽和及び芳香族の何れであってもよい。前記2-ヒドロキシアリール基及び複素環含有基は、それぞれ独立して下記置換基の何れかを有していてもよい：ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、炭素数1～20のアルキル基、炭素数1～4のアルキル基において水素原子の少なくとも一部がフッ素原子で置換された基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のヒドロキシアルキル基、及び炭素数1～6のアミノアルキル基；R¹及びR⁴は、それぞれ独立して下記置換基の何れかを表す：水素原子、炭素数1～6のアルキル基、及びフェニル基；X及びYは、それぞれ独立してO又はNHを表す；R²及びR³は、それぞれ独立して下記置換基の何れかを表す：水素原子、炭素数1～20のアルキル基、炭素数7～16のアラルキル基、及び炭素数2～20の分子内に不飽和炭素-炭素結合を有している不飽和炭化水素基；及び2個のTはそれぞれ独立して、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を、2個のVはそれぞれ独立して、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を、それぞれ表す。尚、当該シスチン誘導体は遊離体、塩、及び溶媒和物の何れの形態でもよく、また光学活性体でもラセミ体でもよい。

【請求項2】塩が、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、亜鉛塩及び銅塩の何れかであり、溶媒和物が水和物である請求項1記載のシスチン誘導体。

【請求項3】当該式中、Ar¹及びAr²が2-ヒドロキシフェニル基である請求項1記載のシスチン誘導体。

【請求項4】当該式中、X及びYがOである請求項3記載のシスチン誘導体。

【請求項5】当該式中、n及びmがそれぞれ独立して1又は2であり、2個のT及び2個のV全てが、それぞれ独立して水素原子又はメチル基であり、R¹及びR⁴が水素原子であり、X及びYがそれぞれ独立してO又はNHであり、R²及びR³がそれぞれ独立して水素原子又は炭素数1～8のアルキル基であり、Ar¹及びAr²がそれぞれ独立して、水酸基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい、2

するシスチン誘導体：

【化1】

ーヒドロキシフェニル基、2-ヒドロキシピリジル基及びピリジル基から選ばれる請求項1記載のシスチン誘導体。

【請求項6】請求項1～5何れか記載のシスチン誘導体を有効成分として含有することを特徴とする炎症因子活性化抑制剤。

【請求項7】遊離体又は、薬学的又は化粧料的に許容しうる、塩及び溶媒和物の何れかの形態にある請求項6記載の炎症因子活性化抑制剤。

【請求項8】炎症因子がIL-1α及び/又はNF-κBである請求項6記載の炎症因子活性化抑制剤。

【請求項9】炎症因子活性化に関与する疾病に罹っているか若しくはそれに対して感受性である哺乳動物用治療剤、又は炎症性疾患の予防、改善及び/又は治療剤の形態にある請求項6記載の炎症因子活性化抑制剤。

【請求項10】炎症因子活性化に関与する疾病が、急性及び慢性の痛み、血液量減少性のショック、外傷性ショック、血液再灌流傷害、循環性ショック、敗血症性ショック、全身性炎症、全身性炎症反応症候群、局所性炎症反応、肺炎、気管支炎、肺炎、髄膜炎、脳炎、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、皮膚炎、腎炎、関節炎、血管炎、心内膜炎、胸膜炎、腹膜炎、結膜炎、脈絡膜炎、上皮小体機能亢進症の治療又は予防、アクネ、脱毛症、多発性硬化症、移植、移植片拒絶、自己免疫疾患、成人呼吸窮迫症候群、変形性関節症、慢性関節リウマチ、糖尿病、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎障害、糖尿病性白内障、アトピー性皮膚炎、回腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、喘息、乾癬、歯周疾患、歯根膿瘍、ネフローゼ、中枢神経系脱髄性疾患、緑内障、白内障、黄斑変性症、紅斑性狼瘡、後天性免疫不全症候群関連痴呆、後天性免疫不全症候群関連併発症、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、神経変性疾患、ニューロン毒性、偏頭痛、化学物質依存症及び嗜好、嘔吐、てんかん、不安、記憶障害、鬱病、多動症候群、情動傷害、注意欠乏傷害、精神分裂病、モルヒネ誘発耐性及び禁断症状、頭部外傷、急性脊髄損傷、血栓症、血小板凝集、アテローム硬化症、虚血性心疾患、心筋症、腎不全、糸球体腎炎、副腎機能不全症、急性脾臓炎、高コレステロール血症、動脈硬化症、骨形成の促進及び骨粗鬆症の処置、骨再吸収の増大に伴う骨疾患、子癇前症、子癇、尿毒症併発症、慢性肝不全、卒中、脳虚血、脳溢血、及び癌からなる群より選択される少なくとも1種である請求項9記載の炎症因子活性化抑制剤。

【請求項11】経口、非経口又は局所投与用である請求

項6記載の炎症因子活性化抑制剤。

【請求項12】炎症性疾患が紫外線により誘起される請求項9記載の炎症因子活性化抑制剤。

【請求項13】点眼薬の形態にある請求項6記載の炎症因子活性化抑制剤。

【請求項14】化粧品添加用である請求項6記載の炎症因子活性化抑制剤。

【請求項15】化粧品又は皮膚外用剤の形態にある請求項6記載の炎症因子活性化抑制剤。化粧品用又は皮膚外用剤用担体を含んでいてもよい。

【請求項16】炎症因子により誘起され又は促進される皮膚の加齢による変化或いは皮膚の美容上好ましくない変化を予防し、遅延させ、改善し及び／又は治療するために用いられる請求項14又は15記載の炎症因子活性化抑制剤。

【請求項17】炎症因子により誘起され又は促進される皮膚の加齢による変化或いは皮膚の美容上好ましくない変化が、太陽光線、太陽光線中の紫外線及び／又は他の光源からの紫外線により誘起又は促進される皮膚のシワ、たるみ及び／又は色素沈着である請求項16記載の炎症因子活性化抑制剤。

【請求項18】抗酸化剤、抗炎症剤、紫外線吸収剤、美白剤、細胞賦活剤、保湿剤及び金属キレート剤から選ばれる少なくとも1種を含有する請求項12及び14～16何れか記載の炎症因子活性化抑制剤。

【請求項19】飲食品、栄養剤及び輸液製剤の何れかの形態にある請求項6記載の炎症因子活性化抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規シスチン誘導体とその製造方法、この新規誘導体を有効成分として含有し、炎症因子活性化に関与する疾病、それに基づく炎症性疾患（疾患）或いは皮膚損傷等、炎症因子に関係する疾病を予防、改善及び／又は治療するのに有用な炎症因子活性化抑制剤、このような炎症因子活性化抑制剤を使用する炎症因子活性化の抑制方法、及び前記炎症因子活性化抑制剤のより具体的な形態として炎症因子活性化抑制作用を有する前記シスチン誘導体を有効成分として含有する薬剤、特に皮膚外用剤、点眼薬、栄養剤、輸液製剤等、化粧品（化粧品添加剤を含む。）、及び飲食品（健康食品等。）等に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、紫外線や活性酸素、フリーラジカル等の酸化的ストレス、或いは心因性等の種々のストレス等により誘起される炎症性因子の活性化によりもたらされる種々の疾病、皮膚傷害についてその原因究明が盛んである。例えば、酸化的ストレスによって生体内のタンパク質（トランスフェリン、ラクトフェリン、フェリチン等）から遊離した鉄が触媒として作用し、フリーラジカルの生成を促進する（Fenton反応）ことが知

られている（例えば、Journal of Investigative Dermatology、97巻、1991年、1044～1047頁等参照。）。また、老化、癌化、色素沈着、炎症等においては、その原因としてIL-1 α 、TNF- α 等の炎症性サイトカインやコラゲナーゼ等の細胞外マトリクス分解酵素が深く関与していることが知られている（例えば、「Oxidative Stress in Dermatology」Marcel Dekker、Inc.、187～205頁、1993年等参照。）。これ等の蛋白質をコードする遺伝子の発現の制御は、主として遺伝子の転写レベルで行われており、炎症性サイトカインや細胞外マトリクス分解酵素といった炎症性タンパク質については、NF- κ BやAP-1といった転写調節因子によりその発現が制御されている（例えば、「活性酸素とシグナル伝達」講談社サイエンティフィク、37～46頁、1996年等参照。）。従って、フリーラジカルの生成促進に関わる遊離した鉄イオンを捕捉することでフリーラジカルの生成を抑制し、及び／又は炎症性タンパク質の発現やこれに関わる転写調節因子活性化を抑制することができれば、酸化的ストレスの低減及び／又は炎症因子活性化に関与する疾病、傷害を防ぐことが期待される。

【0003】ところで、例えば、N-（2-ヒドロキシベンジル）-L-セリン、N-（2-ヒドロキシベンジル）-グリシンといったアミノ酸誘導体（Biochimica et Biophysica Acta、1473巻、1999年、400～408頁、USP5594012等参照。）やデスフェリオキサミン等（例えば、Free Radical Research、20巻、1994年、83～101頁等参照。）のキレート剤が鉄イオンを捕捉し、酸化ストレスを低減することが知られている。また、N-アセチル-L-システインやN、N'-ジアセチル-L-シスチンジメチルエステルやピロリジンジチオカルバメートといった含硫抗酸化剤が、NF- κ B活性化を抑制することが示されている（例えば、「活性酸素とシグナル伝達」講談社サイエンティフィク、37～46頁、1996年、WO00/21925等参照。）。N-アセチル-L-システインやN、N'-ジアセチル-L-シスチンジメチルエステルは、AP-1活性化についても抑制することが報告されている（例えば、FEBS Letters、384巻、92～96頁、1996年、WO00/21925等参照。）。しかしながら、これ等化合物はその効果の程度が不十分、或いはデスフェリオキサミンやピロリジンジチオカルバメート等は細胞に対する毒性が強い等の問題があった。キレート剤、含硫抗酸化剤以外では、レチノイン酸によるAP-1活性化ならびに細胞外マトリクス分解酵素発現の抑制（例えば、Nature、379巻、335～339頁、1996年等参照。）、ステ

ロイド系抗炎症剤或いは非ステロイド系抗炎症剤によるNF- κ B活性化の抑制（例えば、Bio Essay、18巻、371～378頁、1996年等参照。）等が報告されている。しかしながら、レチノイン酸には皮膚剥離、ステロイド系抗炎症剤にはステロイド皮膚症等の副作用があり、その使用には制限がある。非ステロイド系抗炎症剤は、ステロイド系抗炎症剤にみられる全体的副作用はないものの、局所的副作用について改善の余地がある上、炎症因子の活性化を抑制する効果も不十分である。

【0004】炎症因子活性化によりもたらされる疾患或いは皮膚の損傷や疾病の一つに、皮膚の加齢による変化或いは美容上好ましくない変化が挙げられる。これ等を予防し又は遅延させる方法として、アスタキサンチン等の肌荒れ改善作用等を有する天然抽出物類或いはそれらに含まれる成分等とシスチン誘導体とを組み合わせる皮膚に塗布することが報告されている（例えば、特開平9-143063号公報参照。）。このような組み合わせにより、皮膚の張りやつやの回復、或いはくすみの改善が示されているものの、その効果は十分なものでない上、老化皮膚の所見においても最も顕著なシワ或いはたるみに対する効果は明らかではない。

【0005】シワ或いはたるみの誘起若しくは促進は酸化的、心因性等のストレスにより誘起される炎症性因子の活性化によりもたらされる皮膚の加齢による変化或いは美容上好ましくない変化の代表例であり、その成因として、太陽光線、太陽光線中の紫外線或いは他の光源に含まれる紫外線が挙げられる（例えば、「新化粧品学」南山堂、38～46頁、1993年等参照。）。これ等を予防し又は遅延する方法として、トコフェロールやアスコルビン酸或いはN-アセチル-L-システイン等の抗酸化剤を皮膚に塗布することが報告されている（例えば、Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.、7巻、56～62頁、1990年、特表平6-510542号公報等参照。）。抗酸化剤以外では、抗炎症剤或いは紫外線吸収剤による予防又は遅延効果（例えば、Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.、7巻、153～158頁、1990年、J. Photochem. Photobiol. B: Biol.、9巻、323～334頁、1991年等参照。）、レチノイン酸による改善（例えば、J. Invest. Dermatol.、98巻、248

～254頁、1992年等参照。）、等が挙げられる。しかしながら、これ等の化合物はその効果の程度が不十分、或いは細胞に対する毒性が強い、光安定性が低い、等の問題点がある。更に、抗炎症剤及びレチノイン酸については、先に述べたような副作用の問題も有する。

【0006】このような状況下、薬理活性や安全面で特に優れた炎症因子活性化抑制剤の開発が求められている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題或いは目的は、生体内の金属（鉄等）が関与するフリーラジカルの生成促進、炎症性タンパク質の発現並びにこれに関わる遺伝子転写調節因子活性化を抑制し、炎症因子活性化に関与する疾病、これに基づく疾病或いは皮膚損傷等、各種疾病を予防、改善及び／又は治療するのに有効かつ安全性を示す炎症因子活性化抑制剤及びその有効成分として優れた物性を有する物質、このような炎症因子活性化抑制剤を使用する炎症因子活性化の抑制方法、及び炎症因子活性化抑制剤のより具体的な形態である薬剤、特に皮膚外用剤、栄養剤、点眼薬、輸液製剤等、化粧品（化粧品添加剤を含む。）、飲食品（健康食品を含む。）等を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、上記課題を解決しその目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、下記の金属配位機能を有する構造とジスルフィド構造とを併せ持つ新規シスチン誘導体（その遊離体のみならず別の形態、好ましくは塩、溶媒和物でも使用でき、特に好ましくは薬学的又は化粧料的に許容し得る塩及び水和物を含む溶媒和物等の形態から選択可能。）の合成に成功すると共に、この新規誘導体が炎症因子活性化抑制剤の有効成分とし極めて優れていることを見出し、これ等の各種新知見に基づいて本発明を完成するに至った。

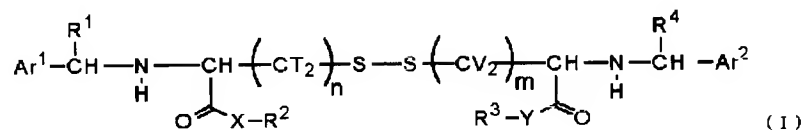
【0009】即ち、本発明は以下の内容を含むものである。

【0010】1. 新規シスチン誘導体とその製造方法
本発明は、一つの形態として下記一般式（I）で示されることに特徴を有するシスチン誘導体に存する。

【0011】当該シスチン誘導体は、存在する場合には遊離体、塩、及び溶媒和物（水和物等）の何れの形態でもよい。

【0012】

【化2】



【0013】上記一般式（I）中、n及びmは、それぞれ独立して0～5の整数を、Ar¹及びAr²は、それぞれ独立して2-ヒドロキシアリール基及び複素環含有基

を、それぞれ表す。

【0014】当該複素環含有基を構成する複素環は合計3～14個の環原子を含み、複素環は酸素、窒素及び硫

黄から独立して選択される環異種原子を合計1～4個含み、当該複素環は飽和、部分飽和及び芳香族の何れであってもよい。

【0015】前記2-ヒドロキシアリール基及び複素環含有基は、それぞれ独立して下記の置換基の中から選択される置換基を有していてもよい：ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、炭素数1～20のアルキル基、炭素数1～4のアルキル基に於いて水素原子の少なくとも一部がフッ素原子で置換された基（ペルフルオロアルキル基等）、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のヒドロキシアルキル基、及び炭素数1～6のアミノアルキル基。

【0016】 R^1 及び R^4 は、それぞれ独立して下記の置換基の中から選択される置換基を表す：水素原子、炭素数1～6のアルキル基、及びフェニル基。

【0017】 X 及び Y は、それぞれ独立して O 及び NH の何れかの基を表す。「 O 」は $-O-$ と、また「 NH 」は $-NH-$ と表すこともできる。

【0018】 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して下記の置換基の中から選択される置換基を表す：水素原子、炭素数1～20のアルキル基、炭素数7～16のアラルキル基、及び炭素数2～20の分子内に不飽和炭素-炭素結合を有している（一つ又は複数）不飽和炭化水素基。

【0019】2個の T はそれぞれ独立して、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を、2個の V はそれぞれ独立して、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を、それぞれ表す。

【0020】尚、当該シスチン誘導体は遊離体、塩、及び溶媒和物の何れの形態でもよく、また光学活性体（ L -体、 D -体等）でもラセミ体でもよいが、天然に存在するシスチンの誘導体という点で、 L -体が好ましい。

【0021】以下、この形態にある発明を「本発明の新規シスチン誘導体」と称することがある。

【0022】更に、本発明は別の形態として、下記A-C工程の少なくとも一つの工程を含むことに特徴を有する上記新規シスチン誘導体の製造方法にも存する；

【0023】A. 分子内にジスルフィド結合を有する遊離アミノ酸、好ましくはシスチン、ホモシスチン、或いはペニシラミンジスルフィドの2つのアミノ基に対し、アルデヒド又はケトン、好ましくはサリチルアルデヒド、ピリジンカルボキサアルデヒド、或いはピリドキサルを反応させシッフ塩基を形成した後、当該シッフ塩基を還元する方法、及び、更に得られた化合物をエステル化反応に付してカルボキシル基についてエステル化を行う方法、或いはここで得られた化合物の保護基を必要とする置換基に保護基を導入した後、エステル化或いはアミド化を行った後、保護基を除く方法；

【0024】B. 分子内にジスルフィド結合を有する遊離アミノ酸、アミノ酸のエステル体、或いはアミノ酸のアミド体、アミノ酸として好ましくはシスチン、ホモシ

スチン、或いはペニシラミンジスルフィド、の2つの遊離のアミノ基に対し、アルデヒド或いはケトン、好ましくはサリチルアルデヒド、ピリジンカルボキサアルデヒド、或いはピリドキサルを反応させシッフ塩基を形成した後、当該シッフ塩基を還元する方法；

【0025】C. チオール基或いは保護されたチオール基を有する、遊離アミノ酸、アミノ酸のエステル体、或いはアミノ酸のアミド体、アミノ酸として好ましくはシステイン、ホモシステイン、のアミノ基に対し、アルデヒド或いはケトン、好ましくはサリチルアルデヒド、ピリジンカルボキサアルデヒド、或いはピリドキサルを反応させシッフ塩基を形成した後、当該シッフ塩基を還元し、必要によっては保護基を脱保護した後、更に、酸化反応によってジスルフィド結合を形成する方法。

【0026】A工程において、前記一般式（I）に示す化合物を調製するには、二つのカルボキシル基及び二つのアミノ基が何等置換されていない遊離のアミノ酸、好ましくは、シスチン、ホモシスチン、或いはペニシラミンジスルフィドを出発原料に使用して、これを必要があれば酸存在下、例えば、四塩化チタン（IV）、トリフルオロボラン・エーテル錯体等のルイス酸、塩酸、硫酸等の無機酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸、又は酢酸、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸等の酸存在下で、アルデヒド或いはケトン、好ましくはサリチルアルデヒド、ピリジンカルボキサアルデヒド、或いはピリドキサルと反応させてシッフ塩基を形成した後、当該シッフ塩基を還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、或いはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等を用いて還元し、2つのアミノ基それぞれに一つずつ2-ヒドロキシアリールアルキル基或いは複素環含有アルキル基を導入するものである。更に、ここで得られた化合物の保護基を必要とする置換基に保護基を導入した後、エステル化或いはアミド化を行った後、保護基を除く方法も含むものである。

【0027】B工程において、前記一般式（I）に示す化合物を調製するには、二つのカルボキシル基及び二つのアミノ基が何等置換されていない遊離のアミノ酸、好ましくは、シスチン、ホモシスチン、或いはペニシラミンジスルフィドを出発原料に使用して、これの2つのアミノ基を必要に応じて保護した後、エステル化、或いはアミド化した後、アミノ基上の保護基を除いた後、得られた化合物を必要があれば酸存在下、例えば、四塩化チタン（IV）、トリフルオロボラン・エーテル錯体等のルイス酸、塩酸、硫酸等の無機酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸、又は酢酸、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸等の酸存在下でアルデヒド或いはケトン、好ましくはサリチルアルデヒド、ピリジンカルボキサアルデヒド、或いはピリドキサルと反応させてシッフ塩基を形成した後、当該シッフ塩基を還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、或いは

はトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等を用いて還元し、2つのアミノ基それぞれに一つずつ2-ヒドロキシアリールアルキル基或いは複素環含有アルキル基を導入するものである。

【0028】C工程においては、チオール基或いは保護されたチオール基を有する遊離アミノ酸、アミノ酸のエステル体、或いはアミノ酸のアミド体、アミノ酸として好ましくはシステイン、ホモシステイン、のアミノ基に対し、必要があれば酸存在下、例えば、四塩化チタン（IV）、トリフルオロボラン・エーテル錯体等のルイス酸、塩酸、硫酸等の無機酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸、又は酢酸、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸等の酸存在下でアルデヒド或いはケトン、好ましくはサリチルアルデヒド、ピリジンカルボキサリド、或いはピリドキサルと反応させてシッフ塩基を形成した後、当該シッフ塩基を還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、或いはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等を用いて還元し、2つのアミノ基それぞれに一つずつ2-ヒドロキシアリールアルキル基或いは複素環含有アルキル基を導入した後、必要によっては保護基を脱保護した後、更に、酸化反応によってジスルフィド結合を形成するものである。この方法によっても前記一般式（I）示す化合物を調製することができる。

【0029】2. 炎症因子活性化抑制剤

本発明は更に別の形態として、上記一般式（I）で示されるシスチン誘導体を有効成分として含有することに特徴を有する炎症因子活性化抑制剤に存する。

【0030】本発明において有効成分として使用するシスチン誘導体には先ずその遊離体が含まれるが、この遊離体の形態に限らず、存在する場合にはその塩、及び溶媒和物等各種の形態でも本発明の有効成分として使用可能であり、このような形態も当該シスチン誘導体に含まれる。従って、本願明細書では、「シスチン誘導体」は、広くその遊離体、塩、溶媒和物等各種の形態を含めた内容の意味を有する。有効成分としては1種に限定する必要は無く、2種以上を使用することもできる。また、当該シスチン誘導体以外で、炎症因子活性化抑制作用を有する物質、例えばジスルフィド誘導体、アミノ酸誘導体等と併用使用することもできる。

【0031】以下、この形態にある発明を「本発明の炎症因子活性化抑制剤」と称することができる。

【0032】尚、本発明の炎症因子活性化抑制剤に使用する有効成分のシスチン誘導体は、抗炎症作用を有することが従来から既に知られているジスルフィド化合物及びN-（2-ヒドロキシベンジル）-アミノ酸誘導体の構造的特徴を併せ持つ新規化合物であり、これ等既存のジスルフィド化合物及びN-（2-ヒドロキシベンジル）-アミノ酸誘導体に比べ、単独で炎症因子活性化抑制剤として複数の機能を有した優れた炎症因子活性化抑

制剤として使用することができる。

【0033】3. 炎症因子活性化抑制剤の用途

本発明は別の形態として、前記炎症因子活性化抑制剤をより具体的な使用の形態、即ち薬剤（皮膚外用剤、点眼薬、栄養剤、輸液製剤等を含む。）、化粧品（化粧品添加剤を含む。）、飲食品（健康食品を含む。）の形態での使用にも存する。詳しくは、本発明の炎症因子活性化抑制剤に使用する前記シスチン誘導体を有効成分として含有することに特徴を有する前記薬剤、化粧品、飲食品等にも存する。

【0034】より詳しくは、炎症因子活性化に関与する疾病に罹っているか若しくはそれに対して感受性であるヒトを含む哺乳動物用治療剤、又は炎症性疾患の予防、改善及び／又は治療剤の形態で使用する炎症因子活性化抑制剤にも存する。

【0035】これ等の用途においては、医薬上又は化粧品上許容される各種の担体、添加剤を含んでいてもよい。

【0036】以下、このような形態にある発明を本発明の炎症因子活性化抑制剤と区別して、特に「本発明の炎症因子活性化抑制剤の用途」と称することがある。

【0037】4. 炎症因子活性化抑制方法等

本発明は別の形態として、前記炎症因子活性化抑制剤の使用法、特に詳しくはこれに使用可能な有効成分であるシスチン誘導体（遊離体、塩、溶媒和物の何れの形態でもよい。1種でも又は複数成分でも使用可。）の有効量を炎症因子活性化の抑制を必要とするヒトを含む哺乳動物に投与することに特徴を有する炎症因子活性化抑制方法にも存する。

【0038】同様に、当該誘導体の有効量を炎症因子活性化に関与する疾病に罹っているか又はそれに対して感受性であるヒトを含む哺乳動物に投与することに特徴を有する当該疾病の予防、改善及び／又は治療方法に存する。

【0039】更に、当該誘導体を有効成分として含有する前記化粧品又は皮膚外用剤をヒト等哺乳動物の皮膚に塗布することに特徴を有する、炎症因子により誘起され又は促進される皮膚の加齢による変化或いは皮膚の美容上好ましくない変化を予防し、遅延させ、改善し及び／又は治療するための方法にも存する。

【0040】以下、このような形態にある発明を、それぞれ「本発明の炎症因子活性化抑制方法」の発明と称することができる。

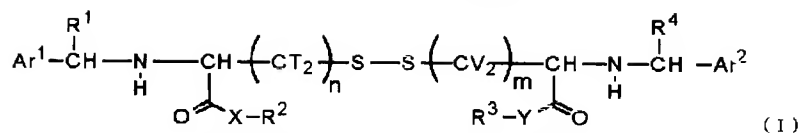
【0041】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態について説明する。

【0042】本発明の新規シスチン誘導体、及び本発明の炎症因子活性化抑制剤の有効成分として使用する新規シスチン誘導体について、更に具体的に説明する。当該新規シスチン誘導体は下記一般式（I）で示される。

【0043】

【化3】



【0044】上記式中、 n 及び m は、それぞれ独立して0～5の整数を表すが、製造上の簡便さの点で、好ましくはそれぞれ独立して1又は2を表す。

【0045】上記一般式(1)中、 Ar^1 及び Ar^2 が表す2-ヒドロキシアリール基を構成するアリール基の例としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-フェニル-フェニル基等が挙げられる。

【0046】上記一般式(1)中、 Ar^1 及び Ar^2 が表す複素環含有基を構成する複素環は合計3～14個の環原子を含み、複素環は酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される環異種原子を合計1～4個含み、複素環は飽和、部分飽和及び芳香族の何れであってもよい。複素環含有基の例としては、ビリジル基、キノリニル基、イソキノリニル基、ピラジニル基、インドリル基、イミダゾリル基、フェナントロリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基等が挙げられる。これ等のうち、2-ヒドロキシアリール基を構成するアリール基や、複素環含有基を構成する複素環としては、フェニル基、2-ナフチル基、2-ビリジル基、3-ビリジル基、4-ビリジル基、2-キノリニル基、3-キノリニル基、4-キノリニル基が好ましく、更に好ましくはフェニル基、2-ナフチル基、2-ビリジル基、3-ビリジル基、4-ビリジル基等が挙げられる。

【0047】前記した2-ヒドロキシアリール基、及び複素環含有基は、本発明で目的とする炎症因子活性化抑制作用に悪影響を与えない限り、結合する水素原子が任意の置換基で置換されていてもよい。このような置換基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、炭素数1～20のアルキル基、炭素数1～4のアルキル基において水素原子の少なくとも一部がフッ素原子で置換された基(ペルフルオロアルキル基等)、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のヒドロキシル基、及び炭素数1～6のアミノアルキル基等が挙げられる。

【0048】前記した炭素数1～20のアルキル基は直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基及びシクロアルキル基を含み、その例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、1,1-ジメチルエチル基、シクロブチル基、 n -ペンチル基、1-メチルブチル基、2-エチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1,1-ジメチルプロピル基、シクロペンチル基、 n -ヘキシル基、シクロヘキシル基、 n -ヘプチル基、 n -

オクチル基、2-エチルヘキシル基、ノニル基、7-メチルオクチル基、デシル基、8-メチルノニル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、11-メチルドデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、15-メチルヘキサデシル基、オクタデシル基、16-メチルヘプタデシル基、ノナデシル基、17-メチルオクタデシル基、11-シクロベンチルウンデシル基、1,1,3,3-テトラメチルブチル基等が挙げられる。

【0049】前記した炭素数1～4のアルキル基において水素原子の少なくとも一部がフッ素原子で置換された基(ペルフルオロアルキル基等)の例としては、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ヘプタフルオロエチル基、トリフルオロメチシメチル基、ヘプタフルオロプロピル基、ヘプタフルオロイソプロピル基、ノナフルオロブチル基、ノナフルオロ-2-メチルプロピル基、ノナフルオロ-1,1-ジメチルエチル基等が挙げられる。

【0050】前記した炭素数1～6のアルコキシ基の例としては、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、 n -プロポキシ基、 n -ブトキシ基、1-メチルプロポキシ基、2-メチルプロポキシ基、1,1-ジメチルエトキシ基、シクロブトキシ基、 n -ペントキシ基、1-メチルブトキシ基、2-エチルプロポキシ基、2,2-ジメチルプロポキシ基、2-メチルブトキシ基、3-メチルブトキシ基、1,1-ジメチルプロポキシ基、シクロペントキシ基、 n -ヘキシルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【0051】前記した炭素数1～6のヒドロキシル基の例としては、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、6-ヒドロキシヘキシル基等が挙げられる。

【0052】前記した炭素数1～6のアミノアルキル基の例としては、アミノメチル基、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、2-アミノプロピル基、4-アミノブチル基、5-アミノペンチル基、6-アミノヘキシル基等が挙げられる。

【0053】前記一般式(1)中、 R^1 及び R^4 が表す炭素数1～6のアルキル基の例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、1,1-ジメチルエチル基、シクロブチル基、 n -ペンチル基、1-メチルブチル基、2-エチルプロピル基、2,2-

ジメチルプロピル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、シクロペンチル基、n-ヘキシル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

【0054】前記一般式(I)中、 R^2 及び R^3 が表す炭素数1~20のアルキル基の内容及びその例としては、前記した2-ヒドロキシアリール基、或いは複素環含有基が取り得る置換基の一つとして説明された炭素数1~20のアルキル基の内容及び例示の通りである。

【0055】前記一般式(I)中の R^2 及び R^3 が表す炭素数7~16のアラルキル基の例としては、ベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、2, 4-ジメトキシベンジル基等が挙げられる。

【0056】前記一般式(I)中の R^2 及び R^3 が表す炭素数2~20の分子内に不飽和炭素-炭素結合を有している(一つ又は複数)不飽和炭化水素基については、好ましくは炭素数2~18、より好ましくは炭素数5~18の直鎖状又は分枝鎖状の炭化水素基であり、その分子内に少なくとも1個の炭素-炭素不飽和結合(炭素-炭素二重結合、炭素-炭素三重結合等)を有している。例えば、1個又は2個以上の炭素-炭素二重結合、場合によっては炭素-炭素三重結合を有していてもよい不飽和炭化水素基であり、その具体的な例としては、ビニル基、エチニル基、2-プロピニル基、2-ブテニル基、2-ペンテン-4-イニル基、1, 4-ヘキサジエニル基、及び5-テトラデカニル基、7-ヘキサデカニル基、9-オクタデカニル基、6, 9-オクタデカジエニル基等の不飽和脂肪酸から誘導される不飽和アルキル基等が挙げられる。

【0057】前記一般式(I)中、2個のTはそれぞれ独立して、水素原子又は炭素数1~6のアルキル基を、2個のVはそれぞれ独立して、水素原子又は炭素数1~6のアルキル基を、それぞれ表すが、炭素数1~6のアルキル基の例としては、 R^1 及び R^4 が表す炭素数1~6のアルキル基の例として上記に示した通りである。

【0058】当該シスチン誘導体は遊離体、塩、及び溶媒和物の何れの形態でもよく、また光学活性体でもラセミ体でもよい。

【0059】本発明において、本発明の炎症因子活性化抑制剤の有効成分として新規シスチン誘導体を使用する場合、前記本発明で特定する新規シスチン誘導体に該当する1種類の化合物のみを使用することもできる。1種類の化合物を使用する場合でも、遊離体、塩類、溶媒和物等複数の形態で使用したり、これ等のうち単独の形態、例えば遊離体単独形態で使用することもできる。また、前記シスチン誘導体に該当する複数の化合物を含むシスチン誘導体を適宜混合使用することもでき、この場合もそれぞれの化合物について遊離体、塩類、溶媒和物等複数の形態で使用したり、これ等のうち単独の形態、

例えば遊離体単独形態で使用することもできる。

【0060】本発明において「新規シスチン誘導体」は、単一の誘導体(単一の化合物)及び複数の誘導体(複数の化合物)の両方、更には遊離体、塩類、溶媒和物等で単独の形態及び複数の形態何れをも含む意味を有する。

【0061】前述の如く、当該シスチン誘導体を、通常は遊離体の形態で使用する事ができるが、必要により塩、溶媒和物等の形態で使用する事もできる。当該塩には、薬学的に許容し得る塩類及び化粧品的に許容し得る塩類の中から適宜選択するのが好ましい。

【0062】当該溶媒和物には、薬学的又は化粧品的に許容し得るもの、例えば水和物の形態で使用するのが好ましい。

【0063】本発明の炎症因子活性化抑制剤は、哺乳動物、特にヒトの炎症因子活性化を抑えるために使用される物質であり、この目的のために各種用途に使用することができる。

【0064】本発明の炎症因子活性化抑制剤を使用する場合、炎症因子の種類、性質等には特に制限は無いが、炎症因子として、例えばIL-1 α 及び/又はNF- κ Bを代表例として挙げる事ができる。

【0065】前記塩の形態について以下具体的に説明する。

【0066】前記シスチン誘導体は、その薬学的又は化粧品的に許容し得る酸付加塩として使用することができる。例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等ハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等無機酸との塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、1-カンファースルホン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グリコール酸塩、サッカリン酸塩、安息香酸塩、脂肪酸塩、ヒログルタミン酸塩等の有機酸との塩、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸との塩等を挙げる事ができる。

【0067】炎症因子活性化抑制剤の有効成分として使用する場合、これ等の塩は一種単独の塩の形態で、又は2種以上の塩を組み合わせ使用してもよい。また、1種以上の塩類と遊離体との混合物の形態でもよい。このような場合、例えば別途造塩工程により得られる有効成分のシスチン誘導体のアミノ酸塩として配合してもよいし、有機酸、例えばアミノ酸と有効成分のシスチン誘導体(遊離体)を別々に配合して各種配合組成物中で、目的とする塩、例えばアミノ酸塩を形成せしめてもよいし、或いは遊離体若しくは水和物と混合して使用してもよい。

【0068】前記シスチン誘導体は、その薬学的又は化粧品的に許容し得る塩基付加塩として使用することができる。例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金

属による塩、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属による塩、亜鉛塩、銅塩等、トリエタノールアミン等のアミンとの塩、リジン、アルギニン、オルニチン、ヒスチジン、トリプトファン等の塩基性アミノ酸との塩等、各種有機塩基との塩等を挙げることができる。これ等は、前記の如く、例えばアミノ酸塩として配合しても、アミノ酸と本発明の新規シスチン誘導体の遊離体とを別々に配合して目的とする組成物中でアミノ酸との塩を形成せしめてもよい。

【0069】炎症因子活性化抑制剤の有効成分として使用する場合、これ等の塩は一種単独の塩の形態で、又は2種以上の塩を組み合わせて使用してもよいし、1種以上の塩類と遊離体との混合物の形態でもよいし、或いは遊離体若しくは水和物と混合して使用してもよい。

【0070】前記本発明の新規シスチン誘導体の薬学的又は化粧料的に許容しうる水和物を含む溶媒和物を形成する溶媒としては、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等を挙げることができる。水和物を含む溶媒和物を形成する溶媒は、一種単独で、又は2種以上が混在してもよい。

【0071】前記一般式(I)で示されるシスチン誘導体のうち、好ましい誘導体は次の通りである。

【0072】前記一般式(I)で表されるシスチン誘導体のうち、n及びmが共に1又は2であり、T(二つ共)及びV(二つ共)が共に水素原子、又は炭素数1〜3のアルキル基であり、R¹及びR⁴が共に水素原子、フェニル基又は炭素数1〜3のアルキル基であり、X及びYが共にO又はNHであり、R²及びR³が共に水素原子又は炭素数1〜20のアルキル基であり、Ar¹及びAr²が共に、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数1〜4のアルキル基、炭素数1〜4のアルコキシ基、炭素数1〜3のヒドロキシアルキル基、及び炭素数1〜3のアミノアルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい2-ヒドロキシフェニル基、2-ヒドロキシナフチル基、2-ヒドロキシピリジル基、及びピリジル基から選ばれるシスチン誘導体を挙げることができる。

【0073】立体異性体に関しては、特に制限は無いが、天然に存在するシスチンの誘導体という点で、L-体が好ましい。

【0074】更に好ましい誘導体は下記の通りである。

【0075】前記一般式(I)で示されるシスチン誘導体のうち、n及びmが共に1又は2であり、T(二つ共)及びV(二つ共)が共に水素原子、又はメチル基であり、R¹及びR⁴が共に水素原子であり、X及びYが共にO又はNHであり、R²及びR³が共に水素原子又は炭素数1〜8のアルキル基であり、Ar¹及びAr²が共に、それぞれ独立して、水酸基、ニトロ基、炭素数1〜4のアルキル基、炭素数1〜4のアルコキシ基、炭素数1〜3のヒドロキシアルキル基、及び炭素数1〜3のア

ミノアルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい2-ヒドロキシフェニル基、2-ヒドロキシナフチル基、2-ヒドロキシピリジル基、及びピリジル基から選ばれるシスチン誘導体を挙げることができる。

【0076】本発明の炎症因子活性化抑制剤に使用する有効成分のために更に好ましい前記シスチン誘導体として、前記一般式(I)において、n及びmが共に1又は2であり、T(二つ共)及びV(二つ共)が共に水素原子、又はメチル基であり、R¹及びR⁴が共に水素原子であり、X及びYが共にO又はNHであり、R²及びR³が共に水素原子又は炭素数1〜8のアルキル基であり、Ar¹及びAr²が共に、それぞれ独立して、水酸基、炭素数1〜4のアルキル基、炭素数1〜4のアルコキシ基、炭素数1〜3のヒドロキシアルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい2-ヒドロキシフェニル基、2-ヒドロキシピリジル基及びピリジル基から選ばれるシスチン誘導体を挙げることができる。

【0077】次に、本発明の新規シスチン誘導体の製造方法について説明する。

【0078】本発明において前記一般式(I)で示される新規シスチン誘導体を取得する場合、例えば、市販されるアミノ酸誘導体、例えば、シスチン、ホモシスチン、ペニシラミンジスルフィド等の遊離アミノ酸、若しくはこれ等の塩、エステル体、アミド体等、を購入し、従来法により調製することができる。例えば、市販のアミノ酸誘導体、その他原料等を購入し、これ等の化合物の合成法として知られている方法(例えばプロテクトイブ・グループス・イン・オーガニック・ケミストリー 第2版、ジョン・ウィリー・アンド・ソنز社、1991年(Protective Groups in Organic Chemistry 2nd edition (John Wiley & Sons, Inc. 1991))、プロテクトイブ・グループス・イン・オーガニック・ケミストリー 第3版、ジョン・ウィリー・アンド・ソنز社、1999年(Protective Groups in Organic Chemistry 3rd edition (John Wiley & Sons, Inc. 1999))、コンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ 第2版、ジョン・ウィリー・アンド・ソنز社、1999年(Comprehensive Organic Transformations 2nd edition (John Wiley & Sons, Inc. 1999))で)使用される反応条件を利用して、官能基変換、構造変換を行うことで目的とする誘導体を容易に得ることができる。

【0079】例えば、前記一般式(I)で示される化合物の内、n、mが共に1であり、T、V、R¹、R⁴が共に水素原子でありX、Yが共にOであり、R²、R³が共に水酸基であり、Ar¹、Ar²が共に2-ヒドロキシフ

フェニル基である文献未収載の新規シスチン誘導体は、前述の如くL-シスチンを用い、これにサリチルアルデヒドを作用させ、シッフ塩基を形成せしめた後、例えば水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて還元することにより得ることができる。

【0080】また、前記一般式(I)で示される化合物の内、n、mが共に1であり、T、V、R¹、R⁴が共に水素原子でありX、Yが共にOであり、R²、R³が共にメチル基であり、Ar¹、Ar²が共に2-ヒドロキシフェニル基である文献未収載の新規シスチン誘導体は、前述の如くL-シスチンジメチルエステルを用い、サリチルアルデヒドを作用させ、シッフ塩基を形成せしめた後、例えば水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて還元することにより得ることができる。

【0081】更に、前記一般式(I)で示される化合物の内、n、mが共に1であり、T、V、R¹、R⁴が共に水素原子でありX、Yが共にOであり、R²、R³が共に水酸基であり、Ar¹、Ar²が共に2-ヒドロキシフェニル基である文献未収載の新規シスチン誘導体は、前述の如くL-システインを用い、サリチルアルデヒドを作用させ、シッフ塩基を形成せしめた後、例えば水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて還元した後、空気酸化、ヨウ素酸化等の酸化反応により得ることができる。

【0082】本発明の炎症因子活性化抑制剤は、炎症因子活性化に関与する疾病に罹っているか若しくはそれに対して感受性であるヒトを含む哺乳動物用治療剤、又は炎症性疾患の予防、改善及び／又は治療剤として、或いはこのような治療剤の形態で 사용할ことができる。この場合、医療上又は化粧品上許容される担体、添加剤等を含んでいてもよい。

【0083】上記において、炎症因子活性化に関与する疾病として、急性及び慢性の痛み、血液量減少性のショック、外傷性ショック、血液再灌流傷害、循環性ショック、敗血症性ショック、全身性炎症、全身性炎症反応症候群、局所性炎症反応、肺炎、気管支炎、脾炎、髄膜炎、脳炎、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、皮膚炎、腎炎、関節炎、血管炎、心内膜炎、胸膜炎、腹膜炎、結膜炎、脈絡膜炎、上皮小体機能亢進症の治療又は予防、アクネ、脱毛症、多発性硬化症、移植、移植片拒絶、自己免疫疾患、成人呼吸窮迫症候群、変形性関節症、慢性関節リウマチ、糖尿病、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎障害、糖尿病性白内障、アトピー性皮膚炎、回腸炎、クローン病、喘息、乾癬、歯周疾患、歯根膜炎、ネフローゼ、中枢神経系脱髄性疾患、緑内障、白内障、黄斑変性症、紅斑性狼瘡、後天性免疫不全症候群関連痴呆、後天性免疫不全症候群関連併発症、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、神経変性疾患、ニューロン毒性、偏頭痛、化学物質依存症及び嗜好、嘔吐、てんかん、不安、記憶障害、鬱病、多動症候群、情動傷害、注意欠乏傷害、精神分裂病、モルヒネ誘発耐性及び禁断

症状、頭部外傷、急性脊髄損傷、血栓症、血小板凝集、アテローム硬化症、虚血性心疾患、心筋症、腎不全、糸球体腎炎、副腎機能不全症、急性脾臓炎、高コレステロール血症、動脈硬化症、骨形成の促進及び骨粗鬆症の処置、骨再吸収の増大に伴う骨疾患、子癇前症、子癇、尿毒症併発症、慢性肝不全、卒中、脳虚血、脳溢血、及び癌等を挙げることができる。

【0084】本発明の炎症因子活性化抑制剤は、経口、非経口（静脈投与等）及び局所投与用の何れの投与形式でも使用することができる。

【0085】この薬剤は、特に炎症性疾患が紫外線により誘起されるものについて優れた効果を有している。

【0086】また、点眼薬として、或いは点眼薬の形態で使用するのに好適である。

【0087】本発明の炎症因子活性化抑制剤は、化粧品や皮膚外用剤として、或いは化粧品や皮膚外用剤の形態で 사용할ことができるが、化粧品添加剤として使用することもできる。

【0088】この場合、当然のことながら化粧品用又は皮膚外用剤用担体や、添加剤等を必要により含んでいてもよい。

【0089】特に、炎症因子により誘起され又は促進される皮膚の加齢による変化或いは皮膚の美容上好ましくない変化を予防し、遅延させ、改善し及び／又は治療用に、特に好ましくは炎症因子により誘起され又は促進される皮膚の加齢による変化或いは皮膚の美容上好ましくない変化が、太陽光線、太陽光線中の紫外線及び／又は他の光源からの紫外線により誘起／又は促進される皮膚のシワ、たるみ及び／又は色素沈着の予防、改善等に使用することができる。

【0090】このような炎症因子活性化抑制剤への利用をする場合、必要により抗酸化剤、抗炎症剤、紫外線吸収剤、美白剤、細胞賦活剤、保湿剤及び金属キレート剤等を適宜含有せしめることができる。以下に、更に詳細に説明する。

【0091】抗酸化剤としては、レチノール、デヒドロレチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、レチナール、レチノイン酸、ビタミンA油等のビタミンA類、それ等の誘導体及びそれ等の塩、 α -カロテン、 β -カロテン、 γ -カロテン、クリプトキサンチン、アスタキサンチン、フコキサンチン等のカロテノイド類及びその誘導体、ピリドキシン、ピリドキサル、ピリドキサル-5-リン酸エステル、ピリドキサミン等のビタミンB類、それ等の誘導体及びそれ等の塩、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ステアリン酸アスコルビル、パルミチン酸アスコルビル、ジパルミチン酸アスコルビル、アスコルビン酸リン酸マグネシウム等のビタミンC類、それ等の誘導体及びそれ等の塩、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール等のビタミン

ンD類、それ等の誘導体及びそれ等の塩、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、 α -トコトリエノール、 β -トコトリエノール、 γ -トコトリエノール、 δ -トコトリエノール、酢酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール等のビタミンE類、それ等の誘導体及びそれ等の塩、トロロックス、その誘導体及びそれ等の塩、ジヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、 α -リボ酸、デヒドロリボ酸、グルタチオン、その誘導体及びそれ等の塩、尿酸、エリソルビン酸、エリソルビン酸ナトリウム等のエリソルビン酸、その誘導体及びそれ等の塩、没食子酸、没食子酸プロピル等の没食子酸、その誘導体及びそれ等の塩、ルチン、 α -グリコシルルチン等のルチン、その誘導体及びそれ等の塩、トリプトファン、その誘導体及びそれ等の塩、ヒスチジン、その誘導体及びそれ等の塩、N-アセチルシステイン、N-アセチルホモシステイン、N-オクタノイルシステイン、N-アセチルシステインメチルエステル等のシステイン誘導体及びそれ等の塩、WO/0021925記載のN、N'-ジアセチルシスチンジメチルエステル、N、N'-ジオクタノイルシスチンジメチルエステル、N、N'-ジオクタノイルホモシスチンジメチルエステル等のシスチン誘導体及びそれ等の塩、カルノシン及びその誘導体及びそれ等の塩、ホモカルノシン及びその誘導体及びそれ等の塩、アンセリン及びその誘導体及びそれ等の塩、カルシニン及びその誘導体及びそれ等の塩、ヒスチジン及び／又はトリプトファン及び／又はヒスタミンを含むジペプチド又はトリペプチド誘導体及びそれ等の塩、フラバノン、フラボン、アントシアニン、アントシアニンジン、フラボノール、クエルセチン、ケルシトリン、ミリセチン、フィセチン、ハメラリタンニン、カテキン、エピカテキン、ガロカテキン、エピガロカテキン、エピカテキンガラート、エピガロカテキンガラート等のフラボノイド類、タンニン酸、コーヒー酸、フェルラ酸、プロトカテキ酸、カルコン、オリザノール、カルノソール、セサモール、セサミン、セサモリン、ジンゲロン、クルクミン、テトラヒドロクルクミン、クロバミド、デオキシクロバミド、ショウガオール、カプサイシン、バニルアミド、エラグ酸、ブロムフェノール、フラボグラシン、メラノイジン、リボフラビン、リボフラビン酪酸エステル、フラビンモノヌクレオチド、フラビンアデニンヌクレオチド、ユビキノリン、ユビキノール、マンニトール、ビリルビン、コレステロール、エプセレン、セレノメチオニン、セルロプラスミン、トランスフェリン、ラクトフェリン、アルブミン、ビリルビン、スーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、メタロチオネイン、O-ホスホノビリドキシリデンローダミン、及び米国特許第5,594,012記載のN-(2-ヒドロキシベンジル)ア

ミノ酸、その誘導体及びそれ等の塩、及びN-(4-ビリドキシルメチレン)アミノ酸、並びにその誘導体及びそれ等の塩等を挙げることができ、勿論必要に応じてこのような抗酸化剤の中から1種又は2種以上を適宜選ぶことができる。

【0092】抗炎症剤としては、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、アラントイン、グアイアズレン、レゾルシン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメサゾン、トリウムシノロン、トリウムシノロンアセトニド、フルドキシコルチド、クロベタゾン、クロベタゾール及びこれ等ステロイド類のエステル、ケタール、アセタール及びヘミアセタール誘導体、フルフェナム酸、ブフェキサマク、ナプロキセン、フルビプロフェン、フェンブフェン、テノキシカム、ピロキシカム、メフェナム酸、サリチル酸、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール等のサリチル酸誘導体及びそれ等の塩、D-パンテノール及びそれらの誘導体及びそれらの塩、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸メチルエステル、グリチルリチン酸ジカリウム等のグリチルリチン酸及びその誘導体及びそれ等の塩、グリチルレチン酸、グリチルレチン酸グリセリル、グリチルレチン酸ステアリル、ステアリン酸グリチルレチニル等のグリチルレチン酸及びその誘導体及びそれ等の塩、コンドロイチン硫酸及びその塩、 ϵ -アミノカプロン酸、ジクロフェナクナトリウム、トラネキサム酸、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェラルミン、イクタモール、 γ -オリザノール、チアントール、銅クロロフィンナトリウム、アシタバ抽出物、アルニカ抽出物、アロエ抽出物、イブキトラノオ抽出物、ウコン抽出物、オトギリソウ抽出物、カミツレ抽出物、カンゾウ抽出物、キンギンカ抽出物、クレソン抽出物、コンフリー抽出物、ゴカヒ抽出物、サルビア抽出物、シコン抽出物、シソ抽出物、シラカバ抽出物、茶抽出物、トウキ抽出液、トウキンセンカ抽出物、ニワトコ抽出物、ホオウ抽出物、ムクロジ抽出物、ヨモギ抽出物、ユーカリ抽出物、レンゲソウ抽出物、及び酸化亜鉛等を挙げることができ、勿論必要に応じてこのような抗炎症剤の中から1種又は2種以上を適宜選ぶことができる。

【0093】紫外線吸収剤としては、パラメトキシケイ皮酸-2-エチルヘキシル、パラメトキシケイ皮酸イソプロピル、パラメトキシケイ皮酸ナトリウム、パラメトキシケイ皮酸カリウム、パラメトキシケイ皮酸-2-エトキシエチル、パラメトキシハイドロケイ皮酸ジエタノールアミン塩、ジパラメトキシケイ皮酸-モノ-2-エチルヘキサノ酸グリセリル、メトキシケイ皮酸オクチル、ジイソプロピルケイ皮酸メチル等のケイ皮酸系紫外線吸収剤、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-硫酸、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン

ー5ー硫酸ナトリウム、ジヒドロキシベンゾフェノン、2, 4ージヒドロキシベンゾフェノン、2, 2'ージヒドロキシー4, 4'ージメトキシベンゾフェノン、2, 2'ージヒドロキシー4ーメトキシベンゾフェノン、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノン硫酸ナトリウム、2, 2', 4, 4'ーテトラヒドロキシベンゾフェノン、2ーヒドロキシー4ーnーオクトキシベンゾフェノン等のベンゾフェノン系紫外線吸収剤、パラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸ナトリウム、パラアミノ安息香酸エチル、パラアミノ安息香酸ブチル、パラジメチルアミノ安息香酸ー2ーエチルヘキシル、パラジメチルアミノ安息香酸アミル、パラアミノ安息香酸グリセリル、パラアミノ安息香酸アミル等の安息香酸系紫外線吸収剤、サリチル酸ー2ーエチルヘキシル、サリチル酸トリエタノールアミン、サリチル酸ホモメンチル、サリチル酸ジプロピレングリコール、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、サリチル酸フェニル、サリチル酸アミル、サリチル酸ベンジル、サリチル酸イソプロピルベンジル、サリチル酸ミリスチル、サリチル酸カリウム等のサリチル酸系紫外線吸収剤、4ーtertーブチルー4'ーメトキシジベンゾイルメタン、4ーイソプロピルジベンゾイルメタン、4ーtertーブチルー4'ーヒドロキシジベンゾイルメタン等のジベンゾイルメタン系紫外線吸収剤、ウロカニン酸、ウロカニン酸エチル等のウロカニン酸系紫外線吸収剤、メンチルーOーアミノベンゾエート、2ーフェニルーベンズイミダゾールー5ー硫酸、2ーフェニルー5ーメチルベンゾキサゾール、3ー(4ーメチルベンジリデン)カンフル、2ーエチルヘキシルー2ーシアノー3, 3'ージフェニルアクリレート、2ーエチルー2ーシアノー3, 3'ージフェニルアクリレート、2ー(2'ーヒドロキシー5ーメチルフェニル)ベンゾトリアゾール、アントラニル酸メチル、アントラニル酸エチル、アントラニル酸メンチル、2, 4, 6ートリリス[4ー(2ーエチルヘキシルオキシカルボニル)アニリノ]ー1, 3, 5ートリアジン、3, 3'ー(1, 4ーフェニレンジメチリジン)ビス(7, 7ージメチルー2ーオキソービシクロ[2, 2, 1]ヘプタンー1ーメタンスルホン酸)(Mexoryl SX)、酸化チタン、酸化ジルコニウム、酸化セリウム、及び酸化亜鉛等を挙げることができ、勿論必要に応じてこのような紫外線吸収剤の中から1種又は2種以上を適宜選ぶことができる。

【0094】美白剤としては、チロシナーゼ阻害薬、エンドセリン拮抗薬、 α -MSH阻害薬、グラブリジン、グラブレン、リクイリチン、イソリクイリチン、エラグ酸、その誘導体及びそれ等の塩、コウジ酸、その誘導体及びそれ等の塩、アルブチン等のハイドロキノン、その誘導体及びそれ等の塩、システイン、その誘導体及びそれ等の塩、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウ

ム、ステアリン酸アスコルビル、パルミチン酸アスコルビル、ジパルミチン酸アスコルビル、アスコルビン酸リン酸マグネシウム等のビタミンC類及びそれ等の誘導体及びそれ等の塩、グルタチオン、その誘導体及びそれ等の塩、レゾルシン、その誘導体及びそれ等の塩、ネオアガロビオース、アガロースオリゴサッカライド、アスパラガス抽出物、アルテア抽出物、イブキトラノオ抽出物、インチンコウ抽出物、エンドウ豆抽出物、エイジツ抽出物、オウゴン抽出物、オノニス抽出物、海藻抽出物、火棘抽出物、カンゾウ抽出物、キイチゴ抽出物、クジン抽出物、黒砂糖抽出物、ケイケツウ抽出物、ゴカヒ抽出物、小麦胚芽抽出物、サイシン抽出物、サンザシ抽出物、サンペンズ抽出物、シャクヤク抽出物、シラユリ抽出物、センブリ抽出物、ソウハクヒ抽出物、大豆抽出物、胎盤抽出物、タラノキ抽出物、茶抽出物、トウキ抽出物、糖蜜抽出物、ノイバラ抽出物、ビャクレン抽出物、ブドウ種子抽出物、ブナノキ抽出物、フローデマニータ抽出物、ホップ抽出物、マイカイカ抽出物、モッカ抽出物、ユキノシタ抽出物、ヨクイニン抽出物、及び羅漢果抽出物等を挙げることができ、勿論必要に応じてこのような美白剤の中から1種又は2種以上を適宜選ぶことができる。

【0095】細胞賦活剤としては、デオキシリボ核酸及びその塩、アデニル酸誘導体及びその塩、リボ核酸及びその塩、サイクリックAMP、サイクリックGMP、フラビンアデニンヌクレオチド、グアニン、アデニン、シトシン、チミン、キサンチン、カフェイン、テオフェリン等の核酸関連物質、それ等の誘導体及びそれ等の塩、レチノール、デヒドロレチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、レチナール、レチノイン酸、ビタミンA油等のビタミンA類及びそれ等の誘導体及びそれ等の塩、 α -カロテン、 β -カロテン、 γ -カロテン、クリプトキサンチン、アスタキサンチン、フコキサンチン等のカロテノイド類及びそれ等の誘導体、ピリドキシン、ピリドキサル、ピリドキサルー5ーリン酸エステル、ピリドキサミン等のビタミンB類及びそれ等の誘導体及びそれ等の塩、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ステアリン酸アスコルビル、パルミチン酸アスコルビル、ジパルミチン酸アスコルビル、アスコルビン酸リン酸マグネシウム等のビタミンC類及びそれ等の誘導体及びそれ等の塩、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、1, 25ージヒドロキシコレカルシフェロール等のビタミンD類及びそれ等の誘導体及びそれ等の塩、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、 α -トコトリエノール、 β -トコトリエノール、 γ -トコトリエノール、 δ -トコトリエノール、酢酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール等のビタミンE類及びそれ等の誘導体及びそれ等の塩、トロロックス及びその誘導体及びそれ等の塩、ヒノキチオール、セファラン

チン、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、エイコサペンタエン酸及びその誘導体及びそれ等の塩、グリコール酸、コハク酸、乳酸、サリチル酸から選ばれる有機酸及びそれらの誘導体及びそれらの塩、エストラジオール及びその誘導体及びそれ等の塩、シルクプロテイン及びその分解物又はそれ等の誘導体、ヘモグロビン又はその分解物、ラクtofフェリン又はその分解物、ローヤルゼリー、胎盤抽出物、幼牛血液抽出液、血清除蛋白抽出物、脾臓抽出物、卵成分、鶏冠抽出物、貝殻抽出物、貝肉抽出物、軟体動物抽出物、魚肉抽出物等の動物由来の抽出物、発酵代謝産物等の微生物由来の抽出物、アスパラガス抽出物、アンズ抽出物、イチヨウ抽出物、オウバク抽出物、オオムギ抽出物、オタネニンジン抽出物、オレンジ抽出物、キウイ抽出物、キュウリ抽出物、シイタケ抽出物、スギナ抽出物、センブリ抽出物、タイソウ抽出物、トウガラシ抽出物、トウキンセンカ抽出物、ニンジン抽出物、ニンニク抽出物、ブクリョウ抽出物、ブドウ種子抽出物、ブナの芽抽出物、モモ抽出物、ユーカリ抽出物、霊芝抽出物、レタス抽出物、レモン抽出物、及びローズマリー抽出物等を挙げることができ、勿論必要に応じてこのような細胞賦活剤の中から1種又は2種以上を適宜選ぶことができる。

【0096】保湿剤としては、ムコ多糖類又はそれ等の塩、蛋白質又は蛋白質分解物及びそれ等の誘導体及びそれ等の塩、大豆又は卵由来のリン脂質、糖脂質、セラミド、ムチン、ハチミツ、エリスリトール、マルトース、マルチトール、キシリトール、キシロース、ペンタエリスリトール、フルクトース、デキストリン等の糖類及びその誘導体、ヒアルロン酸等の酸性多糖類、尿素、アスパラギン、アスパラギン酸、アラニン、アルギニン、イソロイシン、オルニチン、グルタミン、グリシン、グルタミン酸、システイン、シスチン、シトルリン、スレオニン、セリン、チロシン、トリプトファン、テアニン、バリン、ヒスチジン、ヒドロキシリジン、ヒドロキシプロリン、ピロリドンカルボン酸、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、リジン等のアミノ酸及びそれ等の誘導体及びそれ等の塩、D-パンテノール、ホエイプロテイン、アシタバ抽出物、アボカド抽出物、アーモンド抽出物、アルテア抽出物、アルニカ抽出物、アロエ抽出物、イチゴ抽出物、イナゴマメ抽出物、イネ抽出物、インゲンコウ抽出物、ウイキョウ抽出物、ウコン抽出物、ウスベニアオイ抽出物、エゴマ油、オウゴン抽出物、オウレン抽出物、オドリコソウ抽出物、オトギリソウ抽出物、オノニス抽出物、オリーブ油、海藻抽出物、カカオ脂、カミツレ抽出物、カラスムギ抽出物、ガルシニアカンボジア抽出物、カンゾウ抽出物、キイチゴ抽出物、キズタ抽出物、キンギンカ抽出物、クチナシ抽出物、クマザサ抽出物、グレープフルーツ抽出物、クジン抽出物、クレソン抽出物、ゲンチアナ抽出物、ゲンノショウコ抽出物、ゴボウ抽出物、コボタンヅル抽出物、ゴマ抽出

物、コムギ抽出物、コンフリー抽出物、サイシン抽出物、サボテン抽出物、サボンソウ抽出物、サルビア抽出物、サンザシ抽出物、シア脂、シソ抽出物、ジオウ抽出物、シモツケ抽出物、シャクヤク抽出物、ショウガ抽出物、シラカバ抽出物、ゼニアオイ抽出物、センキュウ抽出物、ソウハクヒ抽出物、大豆抽出物、タチジャコウソウ抽出物、茶抽出物、ツバキ抽出物、トウキ抽出物、トウモロコシ抽出物、冬虫夏草抽出物、ドクダミ抽出物、トルメンチラ抽出物、ハウチマメ抽出物、バクモンドウ抽出物、パセリ抽出物、ハッカ抽出物、ミドリハッカ抽出物、セイヨウハッカ抽出物、ハママリス抽出物、バラ抽出物、ヒノキ抽出物、ヒマワリ抽出物、ブドウ抽出物、ブッチャーズブルーム抽出物、プルーン抽出物、ヘチマ抽出物、ボダイジュ抽出物、ボタン抽出物、ホップ抽出物、ホホバ油、ボラージ油、マカデミアナッツ抽出物、マツ抽出物、マルメロ抽出物、マロニエ抽出物、ムクロジ抽出物、ムラサキ抽出物、メドウホーム油、メリッサ抽出物、ヤグルマソウ抽出物、ユキノシタ抽出物、ユズ抽出物、ユリ抽出物、ヨクイニン抽出物、ライム抽出物、羅漢果抽出物、ラベンダー抽出物、リンゴ抽出物、リンドウ抽出物、レンゲソウ抽出物、ワレモコウ抽出物、アルカリ単純温泉水、及び深層水等を挙げることができ、勿論必要に応じてこのような保湿剤の中から1種又は2種以上を適宜選ぶことができる。

【0097】金属キレート剤としては、リンゴ酸、クエン酸、サリチル酸、酒石酸、グルコン酸、フィチン酸、それ等の誘導体及びそれ等の塩、エチレンジアミン四酢酸、その誘導体及びそれ等の塩、ジエチレントリアミンペンタアセティックアシッド、その誘導体及びそれ等の塩、N-カルボキシメチル-アスパラギン酸、その誘導体及びそれ等の塩、N-カルボキシメチル-グルタミン酸、その誘導体及びそれ等の塩、N, N-ビス(カルボキシメチル)-アスパラギン酸、その誘導体及びそれ等の塩、N, N-ビス(カルボキシメチル)-グルタミン酸、その誘導体及びそれ等の塩、N, N-ビス(コハク酸)-エチレンジアミン、その誘導体及びそれ等の塩、デスフェリオキサミン、O-フェナントロリン、トランスフェリン、フェリチン、ラクtofフェリン、コーヒー酸、マルトール、プルプロガリン、ピロガロール、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、及びヘキサメタリン酸ナトリウム等を挙げることができ、勿論必要に応じてこのような金属キレート剤の中から2種又は2種以上を適宜選ぶことができる。

【0098】本発明の炎症因子活性化抑制剤は、飲食品(健康食品等)、栄養剤又は輸液製剤の形態でも提供することができる。

【0099】炎症因子活性化抑制剤として、有効成分のシスチン誘導体を必要とするヒトを含む哺乳動物に投与する場合の使用量については、処置される疾病の種類や使用目的、投与される患者の症状、或いは投与形式等に

応じて適宜選択できるが、例えば、N, N' -ビス(2-ヒドロキシベンジル)-L-シスチンを皮膚外用剤としてヒトに、皮膚表面へ塗布して投与する場合、1日当たり好ましくは1mg〜2500mg程度、より好ましくは10mg〜1000mg程度、更に好ましくは50mg〜500mg程度投与することができる。経口投与の場合も、前記皮膚外用剤における有効成分の1日当たりの使用量と同じ量程度を治療剤、栄養剤、又は飲食品の形態で 사용할 ことができる。一方、注射投与等の非経口投与の場合には、前記皮膚外用剤での1日当たりの使用量の二分の一〜二十分の一程度を使用することができる。

【0100】製剤を調製する場合、それぞれの目的で採用される添加剤や配合剤を利用して製造することができる。

【0101】次に、本発明の炎症因子活性化抑制方法等、特に炎症因子活性化抑制剤の使用法について以下説明する。

【0102】本発明の方法に使用する有効成分である前記一般式(I)で示されるシスチン誘導体を、必要により前記した各種製剤の形態で、前記の如く経口又は非経口投与することができるが、炎症因子活性化系に直接投与することが好ましい。通常、前記薬剤(治療剤、皮膚外用剤等)や、化粧品に配合することにより使用されるのが好ましい。また、本発明の方法は、炎症因子により誘起される炎症及び皮膚変化又は紫外線により誘起される皮膚の炎症やシワやたるみを予防し、遅延させ、改善し治療する方法を含み、この方法は、健康な皮膚に、或いは皮膚変化や炎症やシワやたるみの生成が進行した、若しくは進行しつつある部位の何れに対しても、本発明の前記有効成分としてのシスチン誘導体を、それを含有する薬剤(治療剤、予防剤、皮膚外用剤等)或いは化粧料の形態で、患部等目的とする部位に直接塗布することが好ましい。

【0103】例えば、炎症性疾患の治療や予防や改善の目的で、前記有効成分のシスチン誘導体を使用して治療剤、皮膚外用剤に配合する場合には、その配合量を好ましくは0.01〜50重量%程度、より好ましくは0.1〜20重量%程度とするのが適当である。また、炎症性皮膚損傷及び/又は美容上の好ましくない変化の予防や改善の有効成分として、前記シスチン誘導体を化粧品に配合する場合には、0.001〜10重量%程度、好ましくは0.1〜5重量%程度添加が適当である。0.001重量%未満では炎症因子活性化抑制能が十分に発揮されず好ましくない。一方、50重量%を超えると皮膚に対してきしみ感が生じる等使用感に問題が生じるので好ましくない。

【0104】本発明の前記薬剤、化粧料等の使用に関し、長期間の投与及び/又は塗布は、少なくとも一ヶ月以上投与及び/又は塗布し続けることが好ましい。更に

好ましくは、炎症因子活性化による皮膚の損傷や疾患の予防については、3ヶ月から存命期間中にかけての投与及び/又は塗布が好ましく、また炎症因子活性化による皮膚の損傷や疾患の改善の治療については、3ヶ月から10年間にかけての投与及び/又は塗布が好ましい。

【0105】本発明の前記炎症因子活性化抑制剤、特にその用途である治療剤、点眼薬、予防剤、皮膚外用剤或いは化粧料に前記本発明に使用する有効成分のシスチン誘導体を配合して使用する時、本発明の炎症因子活性化抑制剤の中に、一般に治療剤、点眼薬、予防剤、皮膚外用剤或いは化粧料として使用されている成分、特に有効成分、坦体、添加剤等を、本発明の目的或いは効果を阻害しない範囲で添加することができる。

【0106】一般に、化粧料或いは皮膚外用剤に使用されている成分としては、油性原料、界面活性剤、溶剤、高分子物質、粉体物質、色素類、香料、経皮吸収促進剤等を挙げることができる。

【0107】油性原料としては、例えば、動植物油等の油脂類、ラノリン等のロウ類、パラフィン等の炭化水素類、セタノール等の高級アルコール類、ステアリン酸等の高級脂肪酸類、ステロール類、レシチン等のリン脂質類、ミリスチン酸等の合成エステル類、金属石鹸類、シリコーン油、ペルフルオロポリマー類、ペルフルオロポリエーテル類等を挙げることができる。

【0108】界面活性剤としては、例えば、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン界面活性剤、乳化剤、可溶化剤等を挙げることができる。

【0109】溶剤としては、例えば、エタノール等の低級アルコール類、エーテル類、グリセリン類、液状非イオン界面活性剤類、液状油性原料類、その他の有機溶剤、水等を挙げることができる。

【0110】高分子物質としては、例えば、ポリアスパラギン酸、 ϵ -ポリリジン、 γ -ポリグルタミン酸等のポリアミノ酸及びその誘導体、コラーゲン、エラスチン等の天然高分子化合物、部分脱アセチル化キチン等の半合成高分子化合物、カルボキシメチルセルロース等の合成高分子化合物等を挙げることができる。

【0111】粉体物質としては、例えば、タルク等の無機顔料、合成マイカ等の機能性顔料、微粒子複合粉体(ハイブリッドファインパウダー)、二酸化チタン被覆雲母等の真珠光沢顔料、ホトクロミック顔料、ナイロンパウダー等の高分子粉体、N- ϵ -ラウロイルリジン等の有機粉体等を挙げることができる。

【0112】色素類としては、例えば、法定タール色素第一類、法定タール色素第二類、法定タール色素第三類、染毛剤、天然色素、鉱物性色素等を挙げることができる。

【0113】香料としては、例えば、ジャコウ等の動物性香料、ジャスミン油等の植物性香料、 α -アミルシン

ナムアルデヒド等の合成香料、調合香料等を挙げることができる。

【0114】経皮吸収促進剤としては、例えば、尿素、2-ピロリドン、1-ヘキサノール、1-オクタノール、1-デカノール、1-メントール、ラウリル硫酸ナトリウム、ミリスチン酸イソプロピル、酢酸n-ヘキシル、オレイン酸等を挙げることができる。

【0115】本発明の炎症因子活性化抑制剤、特にその具体的用途である薬剤（治療剤、予防剤、皮膚外用剤等）或いは化粧品を調製する場合の製剤の形態（剤型）については特に制限されず、溶液状、ペースト状、ゲル状、固体状、粉末状等任意の剤型をとることができる。また、本発明の化粧品或いは皮膚外用剤は、オイル、ローション、クリーム、乳液、ゲル、シャンプー、ヘアリンズ、ヘアコンディショナー、エナメル、ファンデーション、リップスティック、おしろい、パック、軟膏、錠剤、注射液、顆粒、カプセル、香水、パウダー、オーデコロン、歯磨、石鹸、エアゾル、クレンジングフォーム等の他、皮膚老化防止改善剤、皮膚炎症防止改善剤、浴用剤、養毛剤、皮膚美容液、日焼け防止剤、色素性乾皮症・日光蕁麻疹等の光線過敏症の防止改善剤、光アレルギーの防止改善剤、光免疫抑制の防止改善剤或いは、外傷・あかぎれ・ひびわれ等による肌荒れの防止改善剤等に用いることができる。また、急性及び慢性の痛み、血液量減少性のショック、外傷性ショック、血液再灌流傷害、循環性ショック、敗血症性ショック、全身性炎症、全身性炎症反応症候群、局所性炎症反応、肺炎、気管支炎、肺炎、髄膜炎、脳炎、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、皮膚炎、腎炎、関節炎、血管炎、心内膜炎、胸膜炎、腹膜炎、結膜炎、脈絡膜炎、上皮小体機能亢進症の治療又は予防、アクネ、脱毛症、多発性硬化症、移植、移植片拒絶、自己免疫疾患、成人呼吸窮迫症候群、変形性関節症、慢性関節リウマチ、糖尿病、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎障害、糖尿病性白内障、アトピー性皮膚炎、回腸炎、クローン病、喘息、乾癬、歯周疾患、歯根膜炎、ネフローゼ、中枢神経系脱髄性疾患、緑内障、白内障、黄斑変性症、紅斑性狼瘡、後天性免疫不全症候群関連痴呆、後天性免疫不全症候群関連併発症、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、神経変性疾患、ニューロン毒性、偏頭痛、化学物質依存症及び嗜好、嘔吐、てんかん、不安、記憶障害、鬱病、多動症候群、情動傷害、注意欠乏傷害、精神分裂病、モルヒネ誘発耐性及び禁断症状、頭部外傷、急性脊髄損傷、血栓症、血小板凝集、アテローム硬化症、虚血性心疾患、心筋症、腎不全、糸球体腎炎、副腎機能不全症、急性膵臓炎、高コレステロール血症、動脈硬化症、骨形成の促進及び骨粗鬆症の処置、骨再吸収の増大に伴う骨疾患、子癇前症、子癇、尿毒症併発症、慢性肝不全、卒中、脳虚血、脳溢血、及び癌等、炎症因子活性化が関与する各種疾患の治療薬、予防薬又は改善薬として用いることもで

きる。

【0116】また、これ等の各種疾患の予防、改善及び／又は治療を必要とするヒトを含む哺乳動物への投与において、本発明の炎症因子活性化抑制剤と共に該予防、改善及び／又は治療を目的とする別の薬物と共に投与及び／又は塗布することができる。

【0117】更に、本発明の炎症因子活性化抑制剤と共に該予防、改善及び／又は治療を目的とする薬剤を、本発明の炎症因子活性化抑制剤、特に治療剤、点眼薬、或いは化粧品等に添加して使用してもよい。この場合、治療剤、点眼薬、或いは化粧品等に添加してもよい薬剤としては、抗高血圧薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗アテローム性動脈硬化薬、抗凝血薬、抗けいれん薬、充血除去薬、抗ヒスタミン薬、鎮咳薬、抗精神病薬、認識増強薬、コレステロール生合成阻害薬、コレステロール吸収阻害薬、抗肥満薬、自己免疫障害薬、性機能不全改善薬、抗菌薬及び抗真菌薬、催眠薬、抗パーキンソン症薬、抗生物質、抗ウイルス薬、抗腫瘍薬、バルビツレート、鎮静薬、栄養薬、ベータ遮断薬、催吐薬、制吐薬、利尿薬、抗凝固薬、強心薬、アンドロゲン、コルチコイド、タンパク同化薬、一酸化窒素合成酵素（NOS）阻害薬、マトリックスメタロプロテインアーゼ阻害薬、シクロオキシゲナーゼ阻害薬、腫瘍壊死因子（TNF）産生阻害薬、抗感染薬、冠状血管拡張薬、炭酸脱水酵素阻害薬、抗原虫薬、胃腸薬、セロトニン拮抗薬、麻酔薬、血糖降下薬、ドーパミン作用薬、抗アルツハイマー病薬、抗潰瘍薬、血小板阻害薬及びグリコゲンホスホリラーゼ阻害薬等を好ましい例として挙げることができる。

【0118】更に、予防剤、治療剤、点眼薬、皮膚外用剤或いは化粧品におけるその他の常用成分を、本発明の炎症因子活性化抑制剤、特にその具体的用途である予防剤、治療剤、点眼薬、皮膚外用剤或いは化粧品等に本発明の効果を阻害しない範囲で添加することができる。このような予防剤、治療剤、点眼薬、皮膚外用剤或いは化粧品におけるその他の常用成分としては、防腐・殺菌剤、褪色防止剤、緩衝剤、にきび用薬剤、ふけ・かゆみ防止剤、制汗防臭剤、熱傷用薬剤、抗ダニ・シラミ剤、角質軟化剤、乾皮症用薬剤、抗ウイルス剤、ホルモン類、ビタミン類、アミノ酸・ペプチド類、タンパク質類、収れん剤、清涼・刺激剤、動植物由来成分、抗生物質、抗真菌剤、育毛剤等を挙げることができる。

【0119】

【実施例】以下、本発明を実施例（合成例、試験例及び配合例）により更に具体的に説明するが、本発明はこれ等実施例に限定されるものではない。尚、これ等の実施例において、配合量は重量％で表した。

【0120】合成例1：N，N'-ビス（2-ヒドロキシベンジル）-L-シスチンの合成
水（90ml）にL-シスチン（5.02g）及び4m
ol/l水酸化ナトリウム水溶液（10.4ml）を加

え、均一な溶液とした後、この溶液にサリチルアルデヒド (4.45 ml) を加え室温で2時間攪拌した後、これを氷浴にて冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (1.57 g) を加え、氷冷下2時間攪拌を行った。得られた反応液を室温まで昇温し、終夜攪拌を行った。この反応液に6 mol/l 塩酸を加えて反応液のpH値をpH=2に調整した後、室温にて30分間攪拌した。これに、25 wt %水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応液のpH値をpH=5に調整した後、室温にて30分間攪拌を行った。析出した結晶を分離、乾燥し、N, N'-ビス(2-ヒドロキシベンジル)-L-シスチンの粗結晶 (7.20 g) を得た。粗結晶の一部 (2.00 g) をメタノール (40 ml) に懸濁させ、室温で1.5時間攪拌した後、結晶を分離乾燥し、N, N'-ビス(2-ヒドロキシベンジル)-L-シスチンの精結晶 (1.72 g) を得た。

【0121】得られたN, N'-ビス(2-ヒドロキシベンジル)-L-シスチンは文献未記載の新規化合物であり、スペクトルデータは下記の通りである。

(NMR分析)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$, 400 MHz) δ ppm: 3.02 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 2H), 3.48

$$\text{NF-}\kappa\text{B活性化抑制率 (\%)} = \{1 - (A1 - A3) / (A2 - A3)\} \times 100 \quad (1)$$

A1: 被験化合物添加時のNF- κ Bバンドの放射活性値;

A2: 被験化合物未添加時のNF- κ Bバンドの放射活性値; 及び

(t, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H), 3.60 (d, $J=12.0\text{ Hz}$, 1H), 3.73 (d, $J=12.0\text{ Hz}$, 1H), 6.55-6.63 (m, 2H), 7.07-7.17 (m, 2H)。

(質量分析)

マススペクトル m/e : 451.13 (M-H^+)。

【0122】試験例1: NF- κ B活性化抑制能試験
培養プレート内でコンフルエントに達したヒト表皮細胞に、表1に記載の被験化合物をそれぞれ添加して18時間経過後、培養液をフェノールレッド不含培地に置換した。デルマレイM-DMR-80 (東芝医療用品製) を用いて細胞に紫外線照射 (UVB: 50 mJ/cm^2) を行い4~5時間経過後、細胞を回収し、常法により核蛋白質を抽出した。得られた核蛋白質についてゲルシフトアッセイ法により活性化されたNF- κ Bを検出した。バイオイメージングアナライザーBAS2000 (富士写真フィルム製) を用いて、NF- κ Bバンドの放射活性値を測定することにより、NF- κ Bの定量を行った。被験化合物のNF- κ B活性化抑制率は、次式 (1) により算出した。その結果を表1に示す。

【0123】

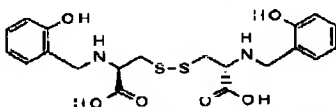
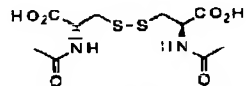
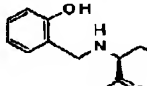
【数1】

A3: 被験化合物未添加時で紫外線照射も行わなかったときのNF- κ Bバンドの放射活性値。

【0124】

【表1】

【表1】 NF- κ B活性化抑制能試験

被験化合物	添加濃度 (mM)	抑制率 (%)
 N, N'-ビス(2-ヒドロキシベンジル)-L-シスチン (本発明品)	0.1	41
	0.5	86
	1.0	>100
 N, N'-ジアセチル-L-シスチン (対照品)	10	48
	30	67
 N-(2-ヒドロキシベンジル)-L-セリン (対照品)	10	17
	30	34

【0125】表1に示すように、本発明の新規シスチン誘導体は、NF- κ B活性化抑制能を有することが既に知られているN, N'-ジアセチル-L-シスチン、或いはN-(2-ヒドロキシベンジル)-L-セリンと比較して、同等若しくはそれを上回るNF- κ B活性化抑

制能を示し、優れた炎症因子活性化抑制能を有することが理解される。従って、炎症因子活性化抑制剤の有効成分として極めて有用である。

【0126】本発明の炎症因子活性化抑制剤を使用する場合、種々の製剤の形態が採用される。その配合例1~

16を次に示す。これ等の製剤は常法に従い調製した。

【0127】

尚、配合量は重量％で表した。

配合例1 錠剤

N, N' -ビス(2-ヒドロキシベンジル) -L-シスチン	10%
乳糖	50%
デンプン	20%
カルボキシルメチルセルロース	19%
ステアリン酸マグネシウム	1%

【0128】

配合例2 注射剤

N, N' -ビス(2-ヒドロキシベンジル) -L-シスチン	0.1%
ブドウ糖	2.0%
注射用水	残部

【0129】

配合例3 軟膏剤

N, N' -ビス(2-ヒドロキシベンジル) -L-シスチン	1.0%
尿素	20.0%
白色ワセリン	15.0%
軽質流動パラフィン	6.0%
セタノール	3.0%
ステアリルアルコール	3.0%
モノステアリン酸グリセリル	5.0%
香料	適量
防腐剤	適量
緩衝剤	1.0%
精製水	残部

【0130】

配合例4 化粧水

N, N' -ビス(2-ヒドロキシベンジル) -L-シスチン	3.0%
グリセリン	3.0%
ソルビトール	2.0%
ポリオキシエチレン(20)オレイルエーテル	1.0%
エタノール	15.0%
パラフェノールスルホン酸亜鉛	0.2%
緩衝剤	0.1%
香料	0.2%
防腐剤	適量
精製水	残部

【0131】

配合例5 ローション

N, N' -ビス(2-ヒドロキシベンジル) -L-シスチン	0.5%
グリセリン	4.0%
カオリン	1.0%
カラミン	0.7%
カンフル	0.2%
エタノール	14.0%
香料	適量
精製水	残部

【0132】

配合例6 クリーム

N, N' -ビス (2-ヒドロキシベンジル) -L-シスチン	1. 0%
コウジ酸	1. 0%
ステアリン酸	2. 0%
ポリオキシエチレン (25) セチルエーテル	3. 0%
モノステアリン酸グリセリル	2. 0%
オクチルドデカノール	10. 0%
セタノール	6. 0%
還元ラノリン	4. 0%
スクワラン	9. 0%
1, 3-ブチレングリコール	6. 0%
ポリエチレングリコール (1500)	4. 0%
防腐剤	適量
香料	適量
精製水	残部

【 0133 】

配合例7 クリーム	
N, N' -ビス (2-ヒドロキシベンジル) -L-シスチン	1. 0%
固形パラフィン	5. 0%
ミツロウ	10. 0%
ワセリン	15. 0%
流動パラフィン	41. 0%
1, 3-ブチレングリコール	4. 0%
モノステアリン酸グリセリン	2. 0%
モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン (20)	2. 0%
ホウ砂	0. 2%
防腐剤	適量
香料	適量
酸化防止剤	適量
精製水	残部

【 0134 】

配合例8 乳液	
N, N' -ビス (2-ヒドロキシベンジル) -L-シスチン	2. 0%
レチノール	0. 1%
ミツロウ	0. 5%
ワセリン	2. 0%
モノステアリン酸グリセリル	1. 0%
モノオレイン酸ポリエチレングリコール	1. 0%
メチルポリシロキサン	2. 0%
セタノール	1. 0%
スクワラン	6. 0%
カルボキシビニルポリマー	0. 5%
1, 3-ブチレングリコール	4. 0%
エタノール	5. 0%
防腐剤	適量
香料	適量
精製水	残部

【 0135 】

配合例9 乳液	
N, N' -ビス (2-ヒドロキシベンジル) -L-シスチン	1. 0%
ステアリルアルコール	0. 5%

硬化パーム油	3.0%
流動パラフィン	35.0%
ジプロピレングリコール	6.0%
ポリエチレングリコール (400)	4.0%
セスキオレイン酸ソルビタン	1.6%
ポリオキシエチレン (20) オレイルエーテル	2.4%
カルボキシビニルポリマー	1.5%
水酸化カリウム	0.1%
キレート剤	適量
防腐剤	適量
香料	適量
精製水	残部

【0136】

配合例10 ジェル	
N, N' -ビス (2-ヒドロキシベンジル) -L-シスチン	0.05%
流動パラフィン	12.0%
トリ (2-エチルヘキサン酸) グリセリル	50.0%
ソルビット	10.0%
ポリエチレングリコール (400)	5.0%
アシルメチルタウリン	5.0%
ポリオキシエチレン (20) イソセチルエーテル	10.0%
香料	適量
防腐剤	適量
精製水	残部

【0137】

配合例11 美容液	
N, N' -ビス (2-ヒドロキシベンジル) -L-シスチン	0.5%
ジプロピレングリコール	5.0%
ポリエチレングリコール (400)	5.0%
エタノール	10.0%
カルボキシビニルポリマー	0.5%
アルギン酸ナトリウム	0.5%
水酸化カリウム	0.2%
モノステアリン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン	1.0%
モノオレイン酸ソルビット	0.5%
オレイルアルコール	0.5%
アラセンタエキス	0.2%
酢酸 d l - α -トコフェロール	0.2%
香料	適量
防腐剤	適量
褪色防止剤	適量
精製水	残部

【0138】

配合例12 パック	
N, N' -ビス (2-ヒドロキシベンジル) -L-シスチン	3.0%
ポリビニルアルコール	15.0%
カルボキシメチルセルロース	5.0%
1, 3-ブチレングリコール	5.0%
エタノール	12.0%
ポリオキシエチレン (20) オレイルエーテル	0.5%

香料	適量
防腐剤	適量
緩衝剤	適量
精製水	残部

【0139】

配合例13 ファンデーション	
N, N'-ビス(2-ヒドロキシベンジル)-L-シスチン	5.0%
流動パラフィン	10.0%
モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン	3.5%
アロピレングリコール	3.0%
酸化チタン	9.0%
カオリン	24.0%
タルク	42.0%
着色顔料	3.0%
香料	適量
防腐剤	適量
酸化防止剤	適量

【0140】

配合例14 洗顔料	
N, N'-ビス(2-ヒドロキシベンジル)-L-シスチン	0.5%
N-ラウロイルグルタミン酸トリエタノールアミン塩	25.0%
ラウリン酸トリエタノールアミン	5.0%
ポリオキシエチレン(4)ポリオキシプロピレン(11)ブチルエーテル	5.0%
エタノール	3.0%
香料	適量
防腐剤	適量
精製水	残部

【0141】

配合例15 シャンプー	
N, N'-ビス(2-ヒドロキシベンジル)-L-シスチン	0.5%
ポリオキシエチレン(3)ラウリルエーテル硫酸トリエタノールアミン	3.0%
ポリオキシエチレン(3)ラウリルエーテル硫酸ナトリウム	6.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5%
ラウリン酸ジエタノールアミド	3.0%
ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン	2.5%
カチオン化セルロース	0.2%
ジステアリン酸エチレングリコール	2.0%
香料	適量
防腐剤	適量
キレート剤	適量
緩衝剤	適量
精製水	残部

【0142】

配合例16 浴用剤(顆粒状)	
N, N'-ビス(2-ヒドロキシベンジル)-L-シスチン	3.0%
硫酸ナトリウム	44.0%
炭酸水素ナトリウム	45.0%
ホウ砂	2.0%

カルボキシメチルセルロースナトリウム
色素
香料

1.0%
適量
適量

【0143】

【発明の効果】本発明によれば、優れた炎症因子活性化抑制作用を有する炎症因子活性化抑制剤を提供することができる。この炎症因子活性化抑制剤は、特に薬剤（皮膚外用剤、点眼薬等）、化粧品（化粧品添加剤を含む。）或いは飲食品（健康食品等）の形態で、前記特定のシスチン誘導体を有効成分とし、更に必要により適宜坦体、添加剤と共に配合して使用される。

【0144】特に、皮膚に塗布したとき、肌に有効に残留し落ち難く、しかも良好な使用感を有するので、このような作用、効果を期待する化粧品や、皮膚外用剤等広く医薬品に極めて好適である。

【0145】更に、前記炎症因子活性化抑制剤の有効成分として好適で、優れた炎症因子活性化抑制作用を有する新規シスチン誘導体やその製造方法も提供することができる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

識別記号

F I

(参考)

A 6 1 K 7/48
31/137
31/198
A 6 1 P 25/00
29/00
43/00

A 6 1 K 7/48
31/137
31/198
A 6 1 P 25/00
29/00
43/00

(72)発明者 岩崎 敬治

神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社アミノサイエンス研究所内

(72)発明者 坂本 一民

神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社アミノサイエンス研究所内

F ターム(参考) 4B018 MD19 ME06 ME14

4C083 AA072 AA082 AA122 AB032
AB212 AB242 AB272 AB432
AB442 AC012 AC022 AC072
AC082 AC092 AC102 AC122
AC132 AC182 AC242 AC312
AC352 AC392 AC402 AC442
AC542 AC581 AC582 AC662
AC712 AC782 AC792 AC842
AD042 AD092 AD112 AD132
AD152 AD272 AD302 AD512
AD532 AD622 AD662 BB51
CC04 CC05 CC07 CC12 CC19
CC23 CC25 CC38 DD16 DD23
DD27 DD31 DD41 EE10 EE12
EE13 EE17
4C206 AA03 JA62 KA01 KA12 MA01
MA04 MA37 MA72 MA75 MA78
NA14 NA20 ZA01 ZA02 ZA05
ZA06 ZA08 ZA12 ZA16 ZA18
ZA33 ZA36 ZA37 ZA38 ZA39
ZA40 ZA45 ZA53 ZA59 ZA60
ZA66 ZA67 ZA68 ZA71 ZA75
ZA81 ZA89 ZA92 ZA96 ZA97
ZB08 ZB11 ZB15 ZB22 ZB26
ZC02 ZC21 ZC33 ZC35 ZC54
4H006 AA01 AB22 TA04 TB56